

## 特許協力条約

PCT

04 JAN 2005

WIPO

PCT

## 特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 PCT03042	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/12898	国際出願日 (日.月.年) 08.10.2003	優先日 (日.月.年) 20.11.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl' A61K31/351, A61K9/06, A61K9/10, A61P17/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D309/32		
出願人 (氏名又は名称) 独立行政法人 科学技術振興機構		

1. この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。  
法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

3. この報告には次の附属物件も添付されている。

a  附属書類は全部で 4 ページである。

振正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施細則第607号参照)

第I欄4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙

b  電子媒体は全部で ディスク1枚 (電子媒体の種類、数を示す)。配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。 (実施細則第802号参照)

4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

第I欄 国際予備審査報告の基礎  
 第II欄 優先権  
 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成  
 第IV欄 発明の単一性の欠如  
 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明  
 第VI欄 ある種の引用文献  
 第VII欄 國際出願の不備  
 第VIII欄 國際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 26.04.2004	国際予備審査報告を作成した日 02.12.2004
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 新留素子 電話番号 03-3581-1101 内線 3490
	4P 2939

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)

BEST AVAILABLE COPY

## 第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

この報告は、\_\_\_\_\_語による翻訳文を基礎とした。  
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
- PCT規則12.4にいう国際公開
- PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。（法第6条（PCT第14条）の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。）

出願時の国際出願書類

明細書

第	1-3, 5-26	ページ、	出願時に提出されたもの
第	4, 4/1	ページ*	29.07.2004 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第		ページ*	付けで国際予備審査機関が受理したもの

請求の範囲

第	3	項、	出願時に提出されたもの
第		項*	PCT第19条の規定に基づき補正されたもの
第	1, 2, 4, 5	項*	29.07.2004 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第		項*	付けで国際予備審査機関が受理したもの

図面

第	1-5	図、	出願時に提出されたもの
第		ページ/図*	付けで国際予備審査機関が受理したもの
第		ページ/図*	付けで国際予備審査機関が受理したもの

配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3.  指定により、下記の書類が削除された。

<input type="checkbox"/> 明細書	第	ページ
<input type="checkbox"/> 請求の範囲	第	項
<input type="checkbox"/> 図面	第	ページ/図
<input type="checkbox"/> 配列表（具体的に記載すること）		
<input type="checkbox"/> 配列表に関するテーブル（具体的に記載すること）		

4.  この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。（PCT規則70.2(c)）

<input type="checkbox"/> 明細書	第	ページ
<input type="checkbox"/> 請求の範囲	第	項
<input type="checkbox"/> 図面	第	ページ/図
<input type="checkbox"/> 配列表（具体的に記載すること）		
<input type="checkbox"/> 配列表に関するテーブル（具体的に記載すること）		

\* 4. に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲	1 - 5	有
請求の範囲		無

進歩性 (I S)

請求の範囲	1 - 3	有
請求の範囲	4, 5	無

産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲	1 - 5	有
請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

- 文献 1. JP 8-239379 A
- 文献 2. JP 61-109717 A
- 文献 3. JP 62-65692 A
- 文献 4. JP 5-39283 A
- 文献 5. JP 63-203676 A
- 文献 6. EP 139457 A2

請求の範囲 1 - 3 は、国際調査報告に引用された何れの文献にも記載も示唆もされていないから、新規性・進歩性を有する。特に、レプトマイシンB又はその誘導体を有効成分として含有し、抗腫瘍剤、抗真菌剤、及び農薬を除く用途において用いられるマトリックスメタロプロテアーゼー9の產生を阻害するための薬剤については記載も示唆もされていない。

請求の範囲 4, 5 は、国際調査報告に引用された何れの文献にも記載されていないから、新規性を有する。

請求の範囲 4, 5 は、国際調査報告に引用された上記文献 1 - 6 により、進歩性を有しない。文献 2 - 6 には、レプトマイシンB又はその誘導体を有効成分として含有する抗腫瘍剤等が記載されているが、請求の範囲 4, 5 は、皮膚外用剤に関するものであり、文献 2 - 6 に記載はない。しかしながら、文献 2 - 6 には、非経口投与を含む任意の投与経路で投与し得ることが記載されているし、文献 1 には、文献 2 - 6 と類似の構造を有する化合物を含有する抗腫瘍剤等を皮膚外用剤として投与し得ることも記載されている。そして、最適の投与経路・剤形を選択することは、当業者が通常行う範囲内の技術的事項に過ぎない。とすれば、文献 2 - 6 に記載の抗腫瘍剤等を、文献 1 の記載に基づいて、皮膚外用剤とすることは、当業者であれば容易である。

## 配列表に関する補充欄

## 第I欄2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

a. タイプ  配列表

配列表に関するテーブル

b. フォーマット  書面

コンピュータ読み取り可能な形式

c. 提出時期  出願時の国際出願に含まれる

この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された

出願後に、調査又は予備審査のために、この国際機関に提出された

\_\_\_\_\_ 付けて、この国際予備審査機関が補正\*として受理した

2.  さらに、配列表又は配列表に関するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 棚足意見：

\*第I欄4. に該当する場合、差替える配列表又は配列表に関するテーブルに "superseded" と記入されることがある。

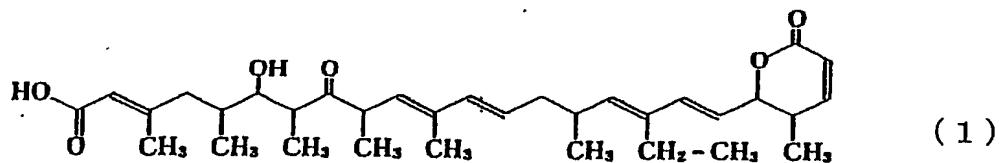
従って、本発明は、MMP-9の產生を阻害する新規な薬剤を提供することをその課題とする。

### 発明の開示

かかる実情において、本発明者は鋭意検討を行なった結果、レプトマイシンBが、培養表皮角化細胞に由来するMMP-9の產生を、MMP-2と比較して、特異的に阻害できること、さらには、高濃度のカルシウムを添加することによる刺激又はTGF- $\beta$ を添加することによる刺激などの分化刺激を行う条件下、及びTNF- $\alpha$ を添加することによる刺激又はIL-1 $\alpha$ を添加することによる刺激などの炎症惹起刺激を行う条件下においてもMMP-9の產生を阻害できることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明(1)は、下記式(1)：

15



で示されるレプトマイシンB又はその誘導体を有効成分として含有し、  
抗腫瘍剤、抗真菌剤及び農薬を除く用途において用いられるマトリック  
スメタロプロテアーゼー9の產生を阻害するための薬剤を提供するもの  
である。かかる構成とすることにより、MMP-9の產生を、MMP-  
2と比較して、特異的に阻害でき、さらには、高濃度のカルシウムを添  
加することによる刺激又はTGF- $\beta$ を添加することによる刺激などの  
分化刺激を行う条件下、及びTNF- $\alpha$ を添加することによる刺激又は  
IL-1 $\alpha$ を添加することによる刺激などの炎症惹起刺激を行う条件に

日本特許庁 29.07.04

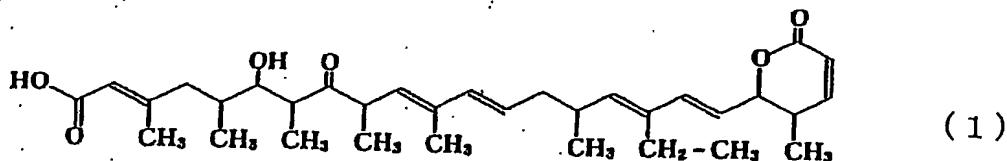
においても MMP - 9 の産生を阻害することができるという効

## BEST AVAILABLE COPY

## 請求の範囲

1. (補正後) 下記式(1) :

5



で示されるレプトマイシンB又はその誘導体を有効成分として含有し、抗腫瘍剤、抗真菌剤、及び農薬を除く用途において用いられるマトリッ

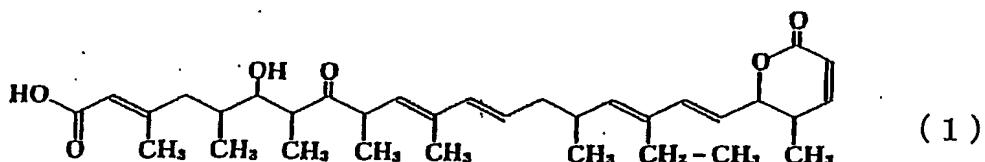
10 クスメタロプロテアーゼー9の產生を阻害するための薬剤。

2. (補正後) 水疱症、血管新生、創傷治癒の遅延、湿疹皮膚炎、紫外線皮膚炎、又は角化異常症の予防薬又は治療薬であることを特徴とする請求項1記載の薬剤。

3. 前記予防薬又は治療薬が、その投与形態が皮膚外用剤であることを特徴とする請求項2記載の薬剤。

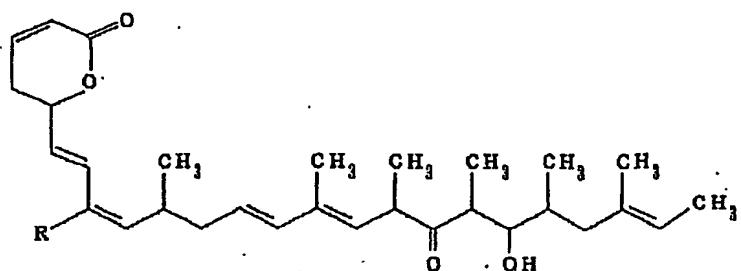
15 4. (追加) 下記式(1) :

20



で示されるレプトマイシンB、又はその誘導体であって、下記式

25

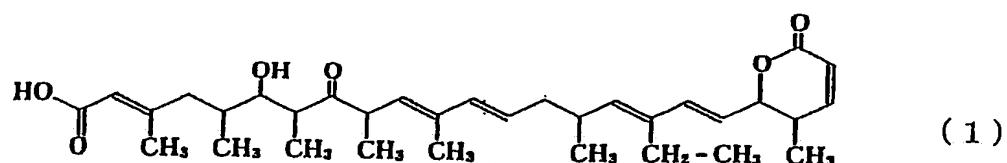


(式中、Rはメチル基またはエチル基を表す)

BEST AVAILABLE COPY

で表わされるKR2827誘導体を除く誘導体を有効成分として含有し、マトリックスマタロプロテアーゼー9関連皮膚疾患の予防薬又は治療薬であり、その投与形態が皮膚外用剤であるマトリックスマタロプロテアーゼー9の產生を阻害するための薬剤。

5 5. (追加) 下記式(1) :



10 で示されるレプトマイシンBを有効成分として含有し、マトリックスマタロプロテアーゼー9関連皮膚疾患の予防薬又は治療薬であり、その投与形態が皮膚外用剤であるマトリックスマタロプロテアーゼー9の產生を阻害するための薬剤。



Translation

# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference  PCT03042	<b>FOR FURTHER ACTION</b>  See Form PCT/IPEA/416	
International application No.  PCT/JP2003/012898	International filing date ( <i>day/month/year</i> )  08 October 2003 (08.10.2003)	Priority date ( <i>day/month/year</i> )  20 November 2002 (20.11.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC  A61K 31/351, 9/06, 9/10, A61P 17/00, 35/00, 43/00, C07D 309/32		
Applicant  JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

a.  (*sent to the applicant and to the International Bureau*) a total of 4 sheets, as follows:

sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).

sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.

b.  (*sent to the International Bureau only*) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) disk 1, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

- Box No. I Basis of the report
- Box No. II Priority
- Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- Box No. IV Lack of unity of invention
- Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- Box No. VI Certain documents cited
- Box No. VII Certain defects in the international application
- Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand  26 April 2004 (26.04.2004)	Date of completion of this report  02 December 2004 (02.12.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2003/012898

## Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

This report is based on translations from the original language into the following language \_\_\_\_\_, which is language of a translation furnished for the purpose of:

- international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- publication of the international application (under Rule 12.4)
- international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

The international application as originally filed/furnished  
 the description:

pages \_\_\_\_\_ 1-3, 5-26 \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished  
 pages\* \_\_\_\_\_ 4, 4/1 \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_ 29 July 2004 (29.07.2004)  
 pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_

the claims:

pages \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished  
 pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement) under Article 19  
 pages\* \_\_\_\_\_ 1, 2, 4, 5 \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_ 29 July 2004 (29.07.2004)  
 pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_

the drawings:

pages \_\_\_\_\_ 1-5 \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished  
 pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_  
 pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_

a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3.  The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages \_\_\_\_\_
- the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- the sequence listing (specify): \_\_\_\_\_
- any table(s) related to sequence listing (specify): \_\_\_\_\_

4.  This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- the description, pages \_\_\_\_\_
- the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- the sequence listing (specify): \_\_\_\_\_
- any table(s) related to sequence listing (specify): \_\_\_\_\_

\* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/ 03/12898

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 5	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 3	YES
	Claims	4, 5	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 5	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

Document 1: JP 8-239379 A  
 Document 2: JP 61-109717 A  
 Document 3: JP 62-65692 A  
 Document 4: JP 5-39283 A  
 Document 5: JP 63-203676 A  
 Document 6: EP 139457 A2

The invention that is set forth in claims 1 to 3 is not disclosed or suggested in any of the documents that are cited in the international search report; therefore, it is novel and involves an inventive step. Specifically, the documents in question do not disclose or suggest medicaments for inhibiting the production of matrix metalloprotease-9, which comprise leptomycin B or a derivative thereof as an active ingredient and can be used as an anti-tumor agent, an anti-fungal agent or in applications for the elimination of pesticides.

The invention that is set forth in claims 4 and 5 is not disclosed in any of the documents that are cited in the international search report; therefore, it is novel.

Claims 4 and 5 do not involve an inventive step in the light of documents 1 to 6 cited in the international search report. Documents 2 to 6 disclose anti-tumor agents and the like which comprise leptomycin B or a derivative

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/ [REDACTED] 03/12898

thereof as an active ingredient, whereas claims 4 and 5 pertain to agents for external use on the skin; therefore, the inventions that are set forth in claims 4 and 5 are not disclosed in documents 2 to 6. However, documents 2 to 6 indicate that it is possible to administer the agents in question via arbitrary routes of administration, including parenteral administration, and document 1 indicates that it is possible to configure agents for external use on the skin from anti-tumor agents or the like that contain compounds with structures similar to those disclosed in documents 2 to 6. Furthermore, it is common practice for a person skilled in the art to select an optimal route of administration or an optimal form for a medicament; consequently, in the light of the disclosures of document 1 it would be easy for a person skilled in the art to configure an agent for external use on the skin from the anti-tumor agents or the like that are disclosed in documents 2 to 6.